

(C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1950

AN - 1997:505298 CAPLUS

DN - 127:121629

TI - Preparation of optically-active N-benzyl-3-aminopyrrolidine by resolution with optically-active tartaric acid derivatives and recovery of the resolving agents

IN - Sakai, Toshihito; Hashimoto, Keisuke

PA - Koei Chemical Co., Ltd., Japan

SO - Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.

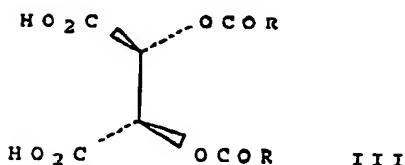
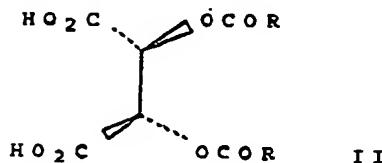
CODEN: JKXXAF

DT - Patent

LA - Japanese

FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN - JP9176115	A2	19970708	JP 1995-353162	199512
PRAI- JP 1995-353162		19951228		28
OS - MARPAT 127:121629				
GI				



AB Optically-active N-benzyl-3-aminopyrrolidine (I), useful as an intermediate for drugs and agrochems., is prep'd. by resolving of (RS)-I with optically-active tartaric acid derivs. II or III (R = Me, Ph, C6H4Me-p) as resolving agents. (RS)-I is preferably treated with II or III in gtoreq.1 solvents selected from H2O, alcs. mixts. of H2O and alcs., and acetate esters to give the diastereomeric salts. Optically-active II or III are recovered by treatment of the salts with alkalis in H2O, followed by extn. of the aq. layer with org. solvents and addn. of mineral acids to the aq. layer for crystn. (RS)-I was gradually added to a soln. of D-dibenzoyltartaric acid (IV) in H2O/MeOH and the mixt. was cooled

to 20.degree., seeded, stirred for 4 h, then let stand for 20 h to give 45% (S)-I.IV. The salt was treated with an aq. NaOH soln. to give 38.3% (S)-I (99% e.e.). From the aq. layer 99.1% IV was recovered.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-176115

(43)公開日 平成9年(1997)7月8日

(51) Int.Cl.
C 07 D 207/14
C 07 B 57/00
// C 07 M 7/00

識別記号 庁内整理番号
350 7419-4H

F I
C 07 D 207/14
C 07 B 57/00

技術表示箇所
350

審査請求 未請求 請求項の数6 FD (全5頁)

(21)出願番号 特願平7-353162

(22)出願日 平成7年(1995)12月29日

(71)出願人 000167646
広榮化学工業株式会社
大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目6番17号
(72)発明者 佐井 俊人
大阪府大阪市城東区放出西2丁目12番13号
広榮化学工業株式会社内
(72)発明者 橋本 圭介
大阪府大阪市城東区放出西2丁目12番13号
広榮化学工業株式会社内

(54)【発明の名称】光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法

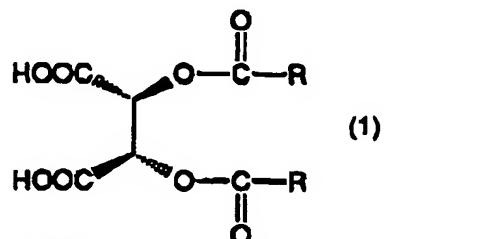
(57)【要約】

【課題】室温にて、光学純度の良好な光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンを光学分割により良好な化学收率で製造する方法を提供する。

【解決手段】RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを下記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体を分割剤として用いて光学分割することを特徴とする光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法。

一般式(1) :

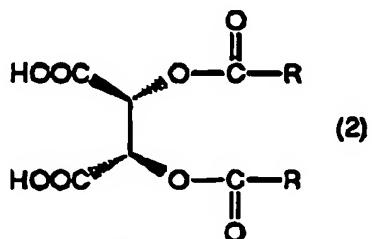
【化1】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はp-メチルフェニル基を示す)

一般式(2) :

【化2】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はp-メチルフェニル基を示す)

(2)

特開平09-176115

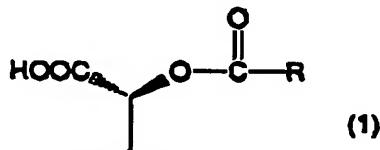
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを下記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体を分割剤として用いて光学分割することを特徴とする光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法。

一般式(1) :

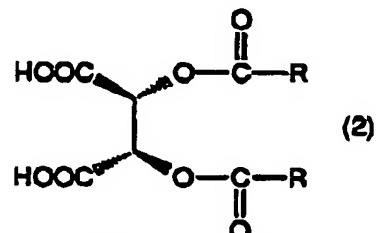
【化1】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はp-メチルフェニル基を示す)

一般式(2) :

【化2】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はp-メチルフェニル基を示す)

【請求項2】 光学分割する際に得られる光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との塩を、水、アルコール、水とアルコールとの混合溶媒および酢酸エステルから選ばれる少なくとも1種の溶媒の存在下でRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンと前記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体から形成することを特徴とする請求項1記載の光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法。

【請求項3】 前記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体がD-酒石酸誘導体であって、溶媒が、水とアルコールとの混合溶媒である請求項2記載の光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法。

【請求項4】 前記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体がL-酒石酸誘導体であって、溶媒が酢酸エステルである請求項2記載の光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法。

【請求項5】 光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との塩を水中でアルカリ処理した後に、得られる水層を有機溶媒で抽出することを特徴とする請求項2記載の光学活性なN-ベンジ

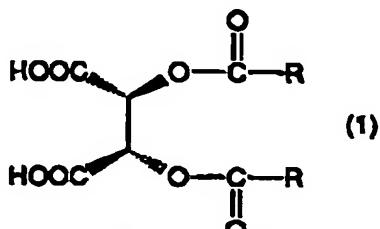
2

ル-3-アミノピロリジンの製造方法。

【請求項6】 RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンと分割剤としての下記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体とから光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との塩を形成し、当該塩から光学活性な酒石酸誘導体を回収するに当たり、当該塩を水中でアルカリ処理し、得られる水層を有機溶媒で抽出したのち、水層に塩酸を添加して光学活性な酒石酸誘導体を析出せしめることを特徴とする光学活性な酒石酸誘導体の回収方法。

一般式(1) :

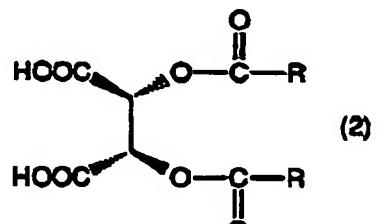
【化3】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はp-メチルフェニル基を示す)

一般式(2) :

【化4】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はp-メチルフェニル基を示す)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンから光学分割法により光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンを製造する方法に関する。光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンは、主に農薬や医薬のような生理活性物質の構成要素として用いられる光学活性な3-アミノピロリジンの有用な合成原料である。

【0002】

【従来の技術】 従来、光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンを製造する方法としては、(1) N-ベンジル-3-ピロリンの不斉ヒドロキシ化による3位への水酸基の立体選択的導入、続くメチル化と求核置換反応によりアジド基を導入し、これを還元する方法 [J. Med. Chem., 31, 1586 (1988)]、(2) L-アスパラギン酸のアミノ基の保護とカルボキシル基の還元による水酸基への変換、続く水酸基の保護と環化、最後に脱保護

30

40

50

(3)

特開平09-176115

3

して目的物を得る方法 (U.S.P. 5, 177, 217 および特表平7-506110) (3) D-およびL-酒石酸、L-(+)-マンデル酸、またはL-(-)-ビログルタミン酸などの光学活性なカルボン酸を分割剤として用いて光学分割する方法 (特開平2-218664号) が知られている。しかしながら、上記(1)及び(2)の光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの不齊合成は多段階であり、トータルの収率と手間を考えれば必ずしも良い方法とはいえない。また、上記(3)の光学分割法では室温で晶析させると光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの化学収率が20~24%、氷冷下で晶析させても37%であり、必ずしも満足しうる方法であるとはいえない。

【0003】

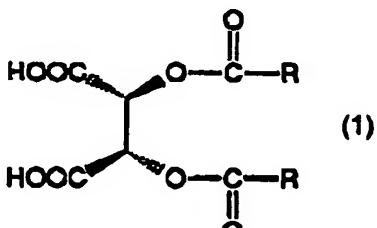
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、室温にて、化学純度および光学純度の何れも良好な光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンをRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンの光学分割により良好な化学収率で製造する方法、並びにそれに使用した分割剤の簡便な回収方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンの光学分割について鋭意検討した結果、下記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体を分割剤として用いることにより、光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法に係る上記課題が達成されることを見出し本発明を完成するに至った。

【0005】一般式(1)：

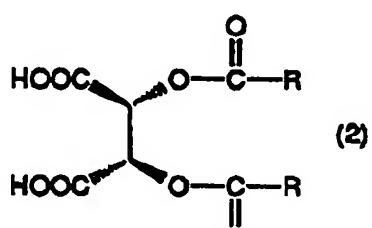
【化5】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はローメチルフェニル基を示す)

【0006】一般式(2)：

【化6】



(式中、Rはメチル基、フェニル基又はローメチルフェニル基を示す)

4

【0007】さらに、光学分割に使用した上記分割剤の回収方法についても鋭意検討した結果、光学分割する際に得られる光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との塩を、水中でアルカリ処理し、得られる水層を有機溶媒で抽出したのち、水層に鉛酸を添加すれば、分割剤が定量的に析出することを見出し本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明はRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを前記一般式(1)または(2)

10 で表される光学活性な酒石酸誘導体を分割剤として用いて光学分割することを特徴とする光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造方法、およびRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンと分割剤としての前記一般式(1)または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体とから光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との塩を形成し、当該塩から光学活性な酒石酸誘導体を回収するに当たり、当該塩を水中でアルカリ処理し、得られる水層を有機溶媒で抽出したのち、水層に鉛酸を添加して光学活性な酒石酸誘導体を析出せしめることを特徴とする光学活性な酒石酸誘導体の回収方法に関するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の分割剤である一般式

(1) または(2)で表される光学活性な酒石酸誘導体とは、D-ジアセチル酒石酸、L-ジアセチル酒石酸、D-ジベンゾイル酒石酸、L-ジベンゾイル酒石酸、D-ジトルオイル酒石酸およびL-ジトルオイル酒石酸である。また、これらの分割剤は安定な化合物であり、分割回収の際に分解やラセミ化が起こることはほとんどない。

30 【0010】本発明に於いて、原料として用いられるRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンは、例えばN-ベンジル-3-ピロリドンの還元アミノ化により高収率で得ることができる。もちろん、これ以外の方法で製造したものであっても何ら問題はない。

【0011】また、この原料は、R-N-ベンジル-3-アミノピロリジンとS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンとを等量含むラセミ型混合物(すなわち、ラセミ体、およびラセミ体以外に他の化合物も含有する混合物)だけではなく、いずれか一方の光学異性体を等量以上に含む混合物をも包含する。

【0012】RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンの光学分割は通常、以下の手順と条件で行う。

【0013】まず、RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンとその1モルに対して0.5~1.5モル、好みしくは0.75~1.25モルの光学活性な酒石酸誘導体を溶媒中にて0~100°Cで混合して反応させ、光学活性なN-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との塩(すなわち2種類のジアステレオマー塩)を形成させる。使用する溶媒は、これらの化

50

(4)

特開平09-176115

5

合物を化学的に変質せしめることなく、且つ、形成された2種類のジアステレオマー塩の一方を析出せしめるものが好ましい。例えば、水、メタノールやエタノールなどのアルコール、水とメタノールやエタノールなどのアルコールとの混合溶媒、酢酸エステル（これらの中で好適なものとしては酢酸ブチル及び酢酸エチルが挙げられる。）などが使用できる。溶媒として、RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジン、光学活性な酒石酸誘導体およびジアステレオマー塩を化学的に変質させないがジアステレオマー塩を析出できないものであっても上記反応に使用できるけれども、この溶媒は、反応液から2種類のジアステレオマー塩の混合物を分離しこの混合物を上記水、アルコール、水とアルコールとの混合溶媒、酢酸エステル等に溶解させる必要があり操作が煩雑となるので、好ましくない。

【0014】溶媒の使用量は通常、2種類のジアステレオマー塩の濃度が10～50重量%、好ましくは15～30重量%になる量である。

【0015】RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンと光学活性な酒石酸誘導体との溶媒中での反応は、予め光学活性な酒石酸誘導体が溶解した溶媒中にRS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを一挙に加えて行ってもよく、滴下などの方法で順次加えながら行ってもよい。

【0016】次に、かくして得られたジアステレオマー塩を含む溶液に難溶性のジアステレオマー塩の種結晶を添加した後、必要であれば、該ジアステレオマー塩の溶解性が低い溶媒を混合し、攪拌および／または放置する。すると、難溶性のジアステレオマー塩が溶液から晶析していく。

【0017】難溶性のジアステレオマー塩を溶液から析出させる際の温度は目的に応じて適宜決められるが、通常は0℃から100℃の範囲で十分である。

【0018】難溶性のジアステレオマー塩の結晶は、遠心分離などの通常の固液分離法によって容易に分離することができる。

【0019】一方、難溶性のジアステレオマー塩を分離した残りの母液を冷却および／または濃縮し、易溶性のジアステレオマー塩を分離することもできる。

【0020】さらに、このようにして分離された各ジアステレオマー塩を適当な方法でR-N-ベンジル-3-アミノピロリジンまたはS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンと分割剤とに分解する。

【0021】ジアステレオマー塩の分解方法は、例えば水性溶媒中、アルカリ（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）で処理する方法が適用できる。このアルカリ処理方法の一実施態様としては、ジアステレオマー塩を水中に溶解または分散させた中に分割剤1当量に対して1～2当量の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液を添加し10～40℃で攪拌する方法が挙げら

(5)

れる。水の使用量は水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの濃度が5～20重量%になる量である。

【0022】このようにしてアルカリ処理すると、光学活性な酒石酸誘導体ナトリウムまたはカリウム塩およびR-N-ベンジル-3-アミノピロリジンまたはS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを含有する水層とR-N-ベンジル-3-アミノピロリジンまたはS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンの有機層との2層に分離する。

10 【0023】また、このようにして得られた有機層と水層をそれぞれに分離する。水層はそれに含まれるR-N-ベンジル-3-アミノピロリジンまたはS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを回収するために有機溶媒（例えばトルエンやキシレン等の芳香族炭化水素、炭素数5ないし12の鎖状、分枝状または環状のアルカンなどの炭化水素）で抽出する。上記有機層および抽出層を冷却および／または濃縮すれば、R-N-ベンジル-3-アミノピロリジンまたはS-N-ベンジル-3-アミノピロリジンを単離することができる。

20 【0024】抽出後の水層に、例えば、塩酸や硫酸などの鉱酸を添加すると、水に難溶性の光学活性な酒石酸誘導体が析出する。鉱酸の使用量がアルカリ処理に使用したアルカリ1当量に対して1当量であれば、光学活性な酒石酸誘導体はほぼ定量的に回収できる。光学活性な酒石酸誘導体は遠心や遠心分離などの一般的な操作によって、容易に分離することができる。更に、水洗すれば副生する鉱酸塩を容易に除去することができる。

【0025】難溶性のジアステレオマー塩を濃別して得られた濁液についても一連の同様の操作を行うことにより、分割剤を回収できる。

30 【0026】本発明で分割剤として用いる光学活性な酒石酸誘導体は、ジアステレオマー塩から高収率で回収することができ、しかも回収の過程で分解やラセミ化が起こることはほとんどない。つまり、分割剤は光学活性が保持されているので、再使用して光学分割を行うことができる。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

40 【0028】なお、実施例中N-ベンジル-3-アミノピロリジンの光学純度(%)は、光学異性体分離用カラムを用いて液体クロマトグラフィーにより分析を行った。また、化学純度はガスクロマトグラフィーにより分析を行った。

【0029】液体クロマトグラフィー：カラム：CHI RALCEL WH. 溶融液：0.5mM-CuSO₄

水溶液/メタノール=70/30. 温度：35℃. 接出波長：254nm. 保持時間：S体=30. 8分. R体=36. 1分

50 【0030】ガスクロマトグラフィー：CBP-1 (n

(5)

特開平09-176115

7

arrow bore, 25m), 温度: 100→30
0°C (10°C/mln), キヤリアーガス: ヘリウム,
保持時間: 12. 3分

【0031】実施例1

メタノールと水を1:2の容量比で混合した溶媒100
mlにD-ジベンゾイル酒石酸7. 2g (0. 02モ
ル) を加えた後、50°Cに加熱して完全に溶解させた。
RS-N-ベンジル-3-アミノピロリジン3. 5g
(0. 02モル) をゆっくりと滴下した後、20°Cまで
ゆっくり冷却した。種結晶を添加して、4時間攪拌した
後、更に20時間静置した。析出した結晶を濾別し、白
色結晶4. 8gを得た (化学收率45%)。この結晶を
メタノールと水との混合溶媒 (組成は上記と同じ) で1
回再結晶して、S-N-ベンジル-3-アミノピロリジンのD-ジベンゾイル酒石酸塩4. 1gを得た (再結收
率85. 4%)。

【0032】再結晶して得られた結晶を10重量%水酸
化ナトリウム水溶液3. 7gに懸濁させ攪拌すると、結
晶が溶解して溶液が2層に分離した。上層の有機層を分
離した。下層の水層をトルエン3g/回を用いて3回抽
出した。有機層とトルエン層を混合し濃縮してS-N-
ベンジル-3-アミノピロリジン1. 34gを得た (化
学收率38. 3%、化学純度99. 8%、光学純度99
%ee)。

【0033】次に、水層を3. 5重量%塩酸9. 5gで
中和すると、D-ジベンゾイル酒石酸の白色結晶が析出
した。30分攪拌した後に濾過し、結晶を水洗して乾燥
し、D-ジベンゾイル酒石酸2. 73gを回収した (回
收率99. 1%)。

【0034】実施例2

分割剤としてL-ジベンゾイル酒石酸を使用した以外
は、実施例1と同じ方法で行った。R-N-ベンジル-
3-アミノピロリジン1. 19gを得た (化学收率34
%、化学純度99. 5%、光学純度99%ee)。ま

8

た、L-ジベンゾイル酒石酸の回収率は99. 5%であ
った。

【0035】実施例3

溶媒としてエタノールと水を1:2の容量比で混合した
溶媒を使用した以外は、実施例1と同じ方法で行った。
S-N-ベンジル-3-アミノピロリジン1. 05gを得た
(化学收率30. 0%、化学純度99. 5%、光学
純度99%ee)。また、D-ジベンゾイル酒石酸の回
收率は99. 0%であった。また、D-ジベン

10 ソイル酒石酸の回収率は99. 0%であった。

【0036】実施例4

L-ジベンゾイル酒石酸3. 6g (0. 01モル) を酢
酸n-ブチル200mlに加えて攪拌溶解した後、RS
-N-ベンジル-3-アミノピロリジン1. 75g
(0. 01モル) を滴下し、20°Cまで冷却した。種結
晶を添加して、4時間攪拌した後、更に20時間静置し
た。析出した結晶を濾別し、白色結晶2. 65gを得た
(化学收率49. 5%)。この結晶を酢酸n-ブチルで
1回再結晶して、S-N-ベンジル-3-アミノピロリ
20 ジンのL-ジベンゾイル酒石酸塩2. 41gを得た (再
結收率90. 9%)。

【0037】再結晶して得られた結晶を10重量%水酸
化ナトリウム水溶液2. 2gに懸濁させ攪拌すると、結
晶が溶解して溶液が2層に分離した。上層の有機層を分
離した。下層の水層をトルエン3g/回を用いて3回抽
出した。有機層とトルエン層を混合し濃縮してS-N-
ベンジル-3-アミノピロリジン0. 78gを得た (化
学收率44. 6%、化学純度99. 6%、光学純度95
%ee)。

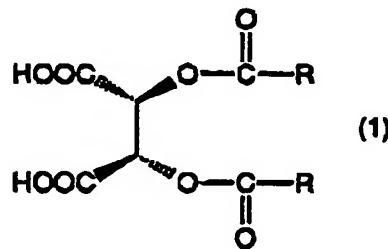
30 【0038】次に、水層を11重量%塩酸1. 8gで中
和すると、L-ジベンゾイル酒石酸の白色結晶が析出
した。30分攪拌した後に濾過し、結晶を水洗して乾燥
し、L-ジベンゾイル酒石酸1. 56gを回収した (回
收率97. 2%)。

JP 09 176115 A2 (KOEI CHEMICAL CO., LTD.,

[Claim 6] A method of recovering an optically-active tartaric acid derivative, characterized by including:

producing a salt of optically-active N-benzyl-3-aminopyrrolidine and an optically-active tartaric acid derivative from RS-N-benzyl-3-aminopyrrolidine and a resolving agent of an optically-active tartaric acid derivative represented by Formula (1):

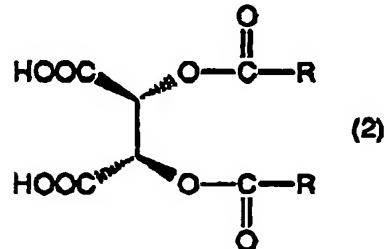
[ka 3]



wherein R represents a methyl group, a phenyl group or a p-methylphenyl group, or

Formula (2):

[ka 4]



wherein R represents a methyl group, a phenyl group or a p-methylphenyl group; and

treating the salt with an alkali in water, extracting

the resulting water layer with an organic solvent, and then adding a mineral acid to the water layer to precipitate the optically-active tartaric acid derivative, so that the optically-active tartaric acid derivative is recovered from the salt.

[0024] After the extraction, a mineral acid such as hydrochloric acid and sulfuric acid is added to the water layer so that a poor water-soluble optically-active tartaric acid derivative can be precipitated. If the mineral acid is used in amount of one equivalent relative to one equivalent of the alkali used in the alkali treatment, the optically-active tartaric acid derivative can be almost quantitatively recovered. The optically-active tartaric acid derivative can be easily separated by a general process such as filtration and centrifugal separation. Additionally, the by-product mineral acid salt can be easily removed by washing with water.

[0031] Example 1

7.2 g (0.02 mol) of D-dibenzoyl tartaric acid was added to 100 ml of a solvent of a mixture of methanol and water (1:2 in volume ratio) and then heated to 50°C to be

dissolved completely. Thereto 3.5 g (0.02 mol) of RS-N-benzyl-3-aminopyrrolidine was slowly added dropwise and then slowly cooled to 20°C. A seed crystal was added thereto, stirred for four hours, and then allowed to stand for 20 hours. The precipitated crystal was separated by filtration to give 4.8 g of a white crystal (45% in chemical yield). The crystal was recrystallized once from a mixed solvent of methanol and water (the same in composition as stated above) to give 4.1 g of a D-dibenzoyl tartaric acid salt of S-N-benzyl-3-aminopyrrolidine (85.4% in recrystallization yield).

[0032] The crystal resulting from the recrystallization was suspended in 3.7 g of an aqueous 10% by weight sodium hydroxide solution and stirred to be dissolved so that the solution was separated into two layers. The upper organic layer was separated. The lower water layer was extracted three times with 3 g of toluene per each time. The organic layer and the toluene layers were mixed and concentrated to give 1.34 g of S-N-benzyl-3-aminopyrrolidine (38.3% in chemical yield, 99.8% in chemical purity, 99%ee in optical purity).

[0033] The water layer was then neutralized with 9.5 g of 3.5% by weight hydrochloric acid so that a white crystal of D-dibenzoyl tartaric acid was precipitated. After stirring for 30 minutes, the crystal was separated by

filtration, washed with water, and dried so that 2.73 g of D-dibenzoyl tartaric acid was recovered (99.1% in recovery rate).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.